

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

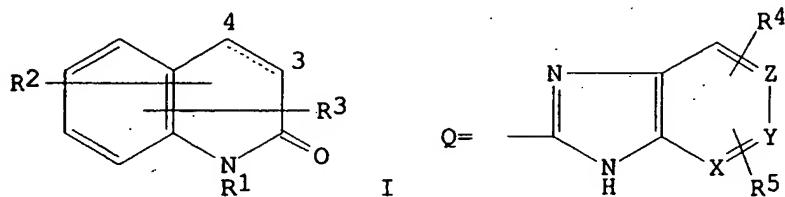
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

10/613,411

ACCESSION NUMBER: 110:154319 CA
TITLE: Preparation of 6-heterocyclylcarbostyryl derivatives for treatment of heart diseases
INVENTOR(S): Tamada, Shigeharu; Fujioka, Takafumi; Ogawa, Hidenori; Teramoto, Shuji; Kondo, Kazumi
PATENT ASSIGNEE(S): Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 30 pp.
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: Japanese
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 63230687	A2	19880927	JP 1987-65202	19870318
JP 07121937	B4	19951225		
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 1987-65202	19870318
OTHER SOURCE(S):		MARPAT 110:154319		
GI				



AB The title compds. [I, R1 = H, lower alkyl, lower alkenyl, phenyl-lower alkyl; R2 = Q (wherein X, Y, Z = CH or N, R4, R5 = H, lower alkoxy, halo, or NH2); R3 = H, halo, NO2, NH2, lower alkanoylamino, lower alkoxy, OH, lower alkyl, lower alkylthio, satd. 5- or 6-membered (lower alkyl) heterocyclyl, 5- or 6-membered heterocyclyl-lower alkyl; the linkage between 3- and 4-position is a single or double bond] were prep'd. as cardiotonics, etc. 7-Methoxy-6-carboxy-3,4-dihydrocarbostyryl 0.3 and 3,4-diaminopyridine 0.16 g were added to a 1:10 mixt. of P2O5 and Me2SO3H. The mixt. was heated 2 h at 100.degree., poured into ice-water, and made weakly alk. with 10% aq. NaOH and satd. NaHCO3. The pptd. crystals were removal by filtration, washed with H2O, dried and purified on a silica gel chromatog. to give, after acidification with HCl in EtOH, 0.29 g 7-methoxy-6-[1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-3,4-dihydrocarbostyryl (II)-HCl.H2O. II.HCl.H2O at 300 n mol increased myocardial contractility 23.1% and coronary blood flow 0.4 mL/min in dog heart in vitro. 1 ML ampules were formulated from II 500, polyethyleneglycol 0.3, NaCl 0.9, polyoxyethylenesorbitan monooleate 0.4, sodium metabisulfite 0.1, methylparaben 0.18, propylparaben 0.02 g, and water 100 mL.

IT 119714-56-6P
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses) (prepn. of, as cardiotonic)

RN 119714-56-6 CA

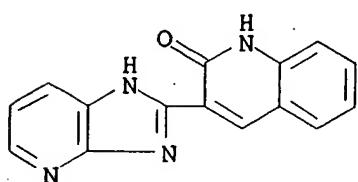
10/613,411

CN 2(1H)-Quinolinone, 3-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-, ethanedioate (2:1)
(9CI) (CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 119714-55-5

CMF C15 H10 N4 O



CARBOSTYRIL DERIVATIVE

Patent Number: JP63230687
Publication date: 1988-09-27
Inventor(s): TAMADA SHIGEHARU; others: 04
Applicant(s): OTSUKA PHARMACEUT CO LTD
Requested Patent: JP63230687
Application Number: JP19870065202 19870318
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D401/04; C07D471/04; C07D473/00
EC Classification:
Equivalents: JP2097167C, JP7121937B

Abstract

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R<1> represents H, lower alkyl, lower alkenyl or phenyl lower alkyl; R<2> represents formula II (X, Y and Z represent -CH= or N; R<4> and R<5> represent H, lower alkoxy, halogen atom or amino); R<3> represents H, halogen atom, nitro, amino, lower alkanoylamino, lower alkoxy, etc.; bonds at the 3- and 4-positions of carbostyryl skeleton are single or double bond] and salt thereof.

EXAMPLE: 8-Bromo-6-[1H-imidazo-(4,5-c)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydrocarbostyryl-hy drochloride.monohydrate.

USE: A cardiac, hypotensor and antiphlogistic, which has low toxicity and small side-effect.

PREPARATION: A compound expressed by formula III is reacted with a com pound expressed by formula IV, as necessary, in the presence of a solvent (example; water, methanol or THF), preferably at room temperature -200 deg.C for 1-10hr.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-230687

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	府内整理番号	⑩公開 昭和63年(1988)9月27日
C 07 D 401/04	233	6761-4C	
471/04	107	K-7430-4C	
473/00		7430-4C	
// A 61 K 31/47	ABE		
	ABP		
	ABU		
	31/52	7431-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全30頁)

⑪発明の名称 カルボスチリル誘導体

⑪特願 昭62-65202

⑪出願 昭62(1987)3月18日

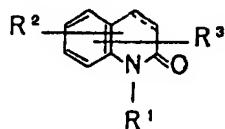
⑪発明者 玉田 重晴	徳島県板野郡北島町新喜来字二分1の16
⑪発明者 藤岡 孝文	徳島県板野郡藍住町勝瑞字成長186-5
⑪発明者 小川 英則	徳島県徳島市応神町吉成字臺21-3
⑪発明者 寺本 修二	徳島県徳島市川内町北原161-4
⑪発明者 近藤 一見	徳島県徳島市川内町加賀須野463-10
⑪出願人 大塚製薬株式会社	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑪代理人 弁理士 三枝 英二	外2名

明細書

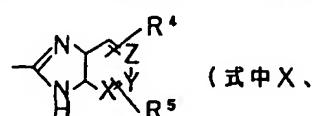
発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



(式中R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。R²は基



Y及びZは同一又は異なって基-CH-又は窒素原子を、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基をそれぞれ示す)を示す。

R³は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、

アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、複素環基上に低級アルキル基を置換基として有することのある飽和の5~6員複素環基又は置換基として飽和の5~6員複素環基を有する低級アルキル基を示す。またカルボスチリル骨格の3、4一位結合は一重結合又は二重結合を示す。)

で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩。

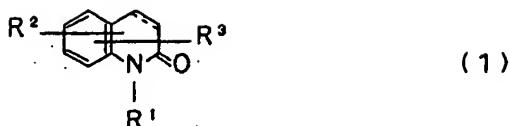
発明の詳細な説明

産業上の利用分野

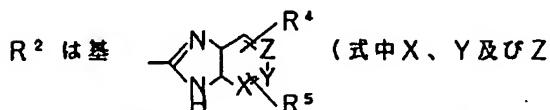
本発明は、新規なカルボスチリル誘導体及びその塩に関する。

発明の開示

本発明のカルボスチリル誘導体は、下記一般式(1)で表わされる。



(式中R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。)



は同一又は異なって基-CH-又は窒素原子を、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基をそれぞれ示す)を示す。R³は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、複素環基上に低級アルキル基を置換基として有することのある飽和の5~6員複素環基又は置換基とし

て飽和の5~6員複素環基を有する低級アルキル基を示す。またカルボスチリル骨格の3, 4-位結合は一重結合又は二重結合を示す。)

本発明の上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩は、心筋の収縮を増強する作用(陽性変力作用)、冠血流量増加作用、降圧作用、ノルエピネフィリンによる血管収縮抑制作用及び消炎作用を有し、例えはうっ血性心不全、僧帽弁膜症、心房性細動、粗動、発作性心房性頻脈等の各種心臓疾患の治療のための強心剤、降圧剤及び消炎剤として有用である。特に上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩は、優れた陽性変力作用、冠血流量増加作用及び降圧作用を有する反面、心拍数の増加作用は殆んど有していない点において特徴を有している。また、上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩は、低毒性であり、中枢性の副作用、例えは嘔吐、運動機能の低下、

振せん等の副作用が少ないという特徴をも有している。

上記一般式(1)において、定義される各基の具体例は、それぞれ以下の通りである。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、ブロビル、イソブロビル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-アテニル、3-アテニル、1-メチルアリル、2-ベンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルブロビル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-

3-フェニルブロビル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、溴素原子等を例示できる。

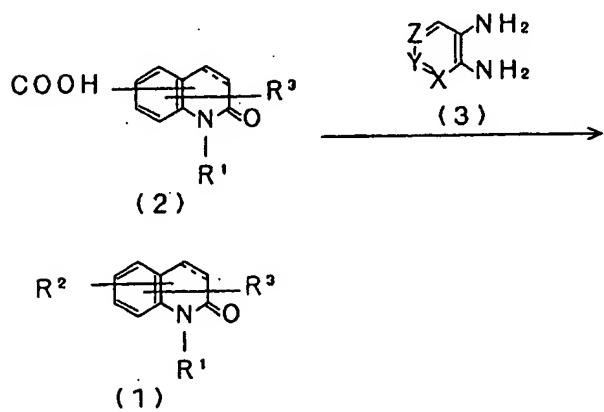
低級アルカノイルアミノ基としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ベンタノイルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルアミノ基を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、ブロビルチオ、イソブロビルチオ、ブ

チルチオ、tert-アブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシリチオ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を例示できる。

複素環基上に低級アルキル基を置換基として有することのある飽和の5～6員複素環基としては、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリノ基等の無置換の飽和5～6員複素環基の他、2-メチル-1-ピロリジニル、3-エチル-1-ピロリジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、3-エチル-1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、3-エチル-1-ピペリジニル、3-メチルモルホリノ、2-エチルモルホリノ、3-プロピル-1-ピロリジニル、4-ブチル-1-ピペラジニル、4-ベンチル-1-ピペリジニル、3-ヘキシルモルホリノ基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有する飽和の5～6員複素環基を例示できる。

〈反應式-1〉



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 、 Z 及びカルボ
スチリル骨格の 3、4 一位結合は前記に同じ。)
一般式 (2) の化合物と一般式 (3) の化合物
との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、脱水剤
の存在下に行なうことができる。ここで使用でき
る溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノ
ール、プロパノール等の低級アルコール類、ジオ

置換基として飽和の5～6員複素環基を有する低級アルキル基としては、(1-ピロリジニル)メチル、(1-ピペラジニル)メチル、(1-ピペリジニル)メチル、モルホリノメチル、2-(ピロリジニル)エチル、1-(1-ピペラジニル)エチル、3-(1-ピペリジニル)プロピル、4-モルホリノブチル、1,1-ジメチル-2-(1-ピロリジニル)エチル、5-(1-ピペラジニル)ベンチル、6-(1-ピペリジニル)ヘキシリル、2-メチル-3-モルホリノプロピル基等の置換基として飽和の5～6員複素環基を有し、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である基を例示できる。

本発明のカルボスチリル誘導体及びその塩は、
例えば下記反応式に示す方法により製造すること
ができる。

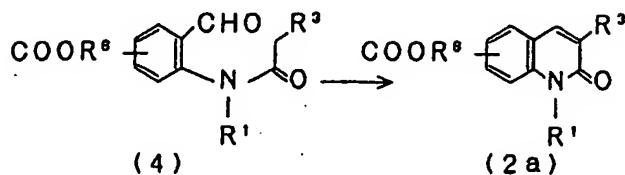
キサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの非プロトン性極性溶媒等を例示できる。脱水剤としては、例えば塩酸、硫酸等の鉛酸、チオニルクロライド、D-トルエンスルホン酸等の有機酸、メタンスルホン酸-五酸化リン、五酸化リン、ポリリン酸、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のリン化合物等を例示できる。

一般式(3)の化合物の使用量は、一般式(2)の化合物に対して、通常ほぼ等モル～5倍モル量、好ましくは等モル～2倍モル量程度とするのが適当であり、反応は、一般に約0～250℃、好ましくは室温～200℃付近の温度下に、約1～10時間程度を要して行なわれる。

上記反応式-1において、出発原料として用い

られる一般式(2)で表わされる化合物は、例えば下記各反応式-2～-7に示す各種方法により製造することができる。

〈反応式-2〉



(式中 R^1 及び R^3 は前記に同じ。 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示す。)

一般式(4)の化合物の環化反応は、適当な塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で実施される。ここで用いられる塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム等の無機塩

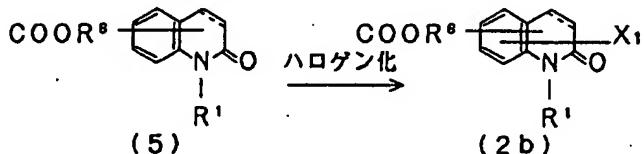
基、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート、カリウム-*tert*-ブトキシド等のアルコラート類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピロリジン、ピベリジン、ピリジン等の有機塩基等を例示できる。かかる塩基性化合物の使用量は、通常一般式(4)の化合物に対して少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度とするのがよい。また溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、無水酢酸等の極性溶媒等を使用することができる。反応は、通常室温～約15.0℃程度、好ましくは室温～100℃程度の温度下に進行し、約1～

10時間程度で完結する。

上記反応により得られる一般式 (2a) の化合物の内で、R⁶ が低級アルキル基を示す化合物は、これを加水分解することにより、対応するR⁶が水素原子である所望の化合物に誘導できる。

上記加水分解反応は、適当な溶媒中、酸又は塩基性化合物の存在下にて実施できる。溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソアロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、之等の混合溶媒等を使用できる。また酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の塩酸類を、塩化性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等をそれぞれ使用できる。上記加水分解反応は、通常室温～150℃程度、好ましくは室温～120℃程度にて好適に進行し、一般に約10分間～15時間程度で終了する。

〈反应回式 - 3 〉



(式中 R' 、 R'' 及びカルボスチリル骨格の 3, 4-位結合は前記に同じ。 X_1 はハロゲン原子を示す。)

一般式(5)の化合物のハロゲン化反応は、適当な溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行なわれる。ここでハロゲン化剤としては、通常用いられる各種のもの、例えば臭素、塩素等のハロゲン分子、塩化ヨード、スルフリルクロリド、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のN-ハロゲン化コハク酸イミド等を例示できる。之等ハロゲン化剤は、通常原料とする一般式(5)の化合物に対してほぼ等モル～約10倍モル量、好ましくは等モル～5倍モル量程度の範囲で用い

られるのがよい。使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等のアルカン酸、水等を例示できる。反応は、通常約0～100℃程度、好ましくは約0～40℃付近の温度にて、約1～15時間程度で終了する。

尚、上記反応の際には、必要に応じて反応系内に鉄粉等の金属乃至その塩を添加存在させることもできる。

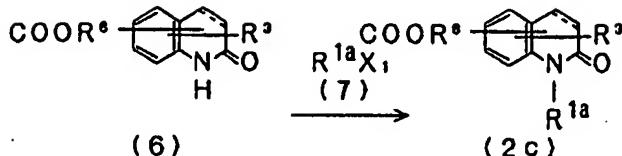
上記反応式-3に示す方法により得られる一般式(2b)の化合物の内で、R⁶が低級アルキル基を示す化合物は、これを前記反応式-2示す方法により得られる一般式(2a)の化合物の加水分解反応と同様にして、加水分解反応させることにより、対応するR⁶が水素原子である所望の化合物に誘導できる。

レン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を使用することができる。

一般式(6)の化合物と一般式(7)の化合物との使用割合は、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル量～3倍モル量程度とするのがよい。反応は、通常約0～100℃程度、好ましくは約0～70℃付近の温度下に進行し、一般に約0.5～12時間程度で終了する。

上記に示す方法により得られる一般式(2c)の化合物の内で、R⁶が低級アルキル基を示す化合物は、これを前記反応式-2に示す方法により得られる一般式(2a)の化合物の加水分解反応と同様にして、加水分解反応させることにより、対応するR⁶が水素原子である所望の化合物に誘導できる。

〈反応式-4〉

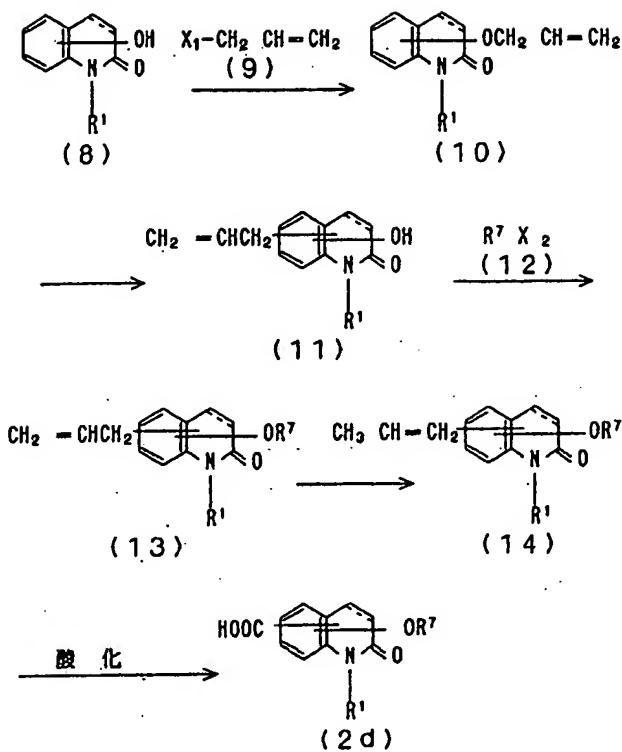


(式中R³、R⁶、X₁及びカルボスチリル骨格の3、4-位結合は前記に同じ。R^{1a}は水素原子以外の前記R¹基を示す。)

一般式(6)の化合物と一般式(7)の化合物との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行なうことができる。ここで用いられる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を例示できる。また溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシ

また、上記反応式-4に示す反応において、一般式(6)の化合物としてR⁶が水素原子のもの(カルボン酸)を用いる場合は、該カルボン酸のカルボキシル基も同時にエステル化される場合があるが、かくして得られる化合物は、反応系内より容易に分離可能であり、またかかる化合物は、上記加水分解反応によって、容易にカルボン酸化合物に導くことができる。

<反応式-5>



7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ (2, 2, 2) オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を例示できる。上記反応は無溶媒でも、溶媒を用いても実施することができる。用いられる溶媒としては、反応に悪影響を与えない各種の不活性溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、プロパンオール、ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等や之等の混合溶媒を例示することができる。

上記反応は、また例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等の金属ヨウ化物の存在下に行なう

(式中 R¹、X₁ 及びカルボスチリル骨格の 3, 4-位結合は前記に同じ。R⁷ は低級アルキル基を示す。X₂ はハロゲン原子を示す。)

一般式 (8) の化合物と一般式 (9) の化合物との反応は、適当な塩基性化合物の存在下に実施される。ここで塩基性化合物としては、例えは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸銀、水素化ナトリウム等の無機塩基、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート、カリウム-tert-ブトキシド等のアルコート類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピロリジン、ビペリジン、ビリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノビリジン、1, 5-ジアザビシクロ (4, 3, 0) ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ (5, 4, 0) ウンデセン-

ことができ、之等のヨウ化物を用いるのが一般に有利である。

上記反応における一般式 (8) の化合物と一般式 (9) の化合物との使用割合は、特に限定されず、広範囲の中から適宜選択されるが、通常前者に対して後者を約等モル～7 倍モル量程度、好ましくは約等モル～4 倍モル量程度用いるのが望ましい。反応温度としては、特に限定されるものではないが、通常室温付近～200℃程度、好ましくは室温付近～150℃程度の範囲から選択されるのがよく、反応時間は約1～70時間、好ましくは約1～30時間程度である。

上記反応により得られる一般式 (10) の化合物から一般式 (11) の化合物を得る反応は、一般にクライゼン転位と呼ばれるものであり、例えは適当な溶媒中で、一般式 (10) の化合物を加熱することにより実施される。ここで用いられる溶媒としては、例えはN, N-ジメチルアニリン、

ジメチルホルムアミド、テトラリン等の高沸点溶媒を例示できる。加熱温度としては、通常約100~250℃程度、好ましくは約150~250℃程度が採用され、反応は約1~20時間程度で完結する。

かくして得られる一般式(11)の化合物と、一般式(12)の化合物との反応は、前記一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との反応と同様の条件下に実施できる。

また、一般式(13)の化合物を一般式(14)の化合物に導く反応は、適当な酸又は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で実施することができる。ここで酸としては、例えばリン酸、過塩素酸等の無機酸、D-トルエンスルホン酸、酢酸、無水酢酸等の有機酸、之等の混合酸等を使用できる。また、塩基性化合物としては、例えばカリウム-tert-ブトキシド、n-ブチルリチウム等のアルカリ金属塩等を例示できる。之等の酸又は塩

基性化合物は、通常一般式(13)の化合物に対して少なくとも等モル量、好ましくはほぼ等モル量~2倍モル量程度の範囲で使用されるのがよい。また、溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。反応は、通常約0~150℃程度、好ましくは室温~100℃程度の温度下に、約10分間~5時間程度を要して行なわれる。

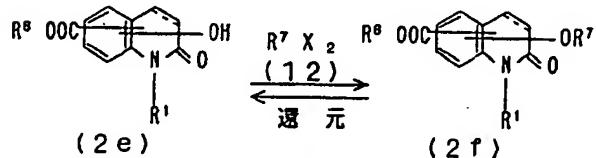
上記で得られる一般式(14)の化合物は、これを酸化反応させることにより、所望の一般式(2d)の化合物に誘導できる。この酸化反応は、適当な溶媒中で、酸化剤の存在下に実施するか、或いは、通常のオゾン分解によって実施することができ、特に上記酸化剤の存在下に実施する方法が有利である。

この方法において、用いられる酸化剤としては、

通常の各種のもの、例えば過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩類、過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩類、上記過マンガン酸塩類と過ヨウ素酸塩類との混合物、クロム酸、ニクロム酸カリウム、ニクロム酸ナトリウム等のクロム酸及びその塩類、四塩化ルテニウム等を例示できる。之等の酸化剤は、通常一般式(14)の化合物に対してほぼ等モル量~大過剰量、好ましくは等モル量~約7倍モル量程度の範囲で利用されるのが望ましい。また溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、アセトン等のケトン類又は之等の混合溶媒等を有利に利用できる。反応は、通常約0~100℃程度、好ましくは約0~70℃付近の温度下に、約1~10時間程度を要して行なわれる。尚、上記酸化反応は、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

リウム等の塩基性化合物の存在下に実施することもでき、かかる塩基性化合物の利用によれば、より有利に反応が進行する。

〈反応式-6〉



(式中R¹、R⁸、R⁷、X₂及びカルボスチリル骨格の3、4-位結合は前記に同じ。)

一般式(2e)の化合物と一般式(12)の化合物との反応は、前記反応式-5に示した一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物との反応と同様の条件下に実施することができる。

尚、上記反応において、一般式(2e)の化合物としてR⁸が水素原子のもの(カルボン酸)及び/又はR¹が水素原子のものを用いる場合は、カルボン酸のカルボキシル基のエステル化及び/

又はR¹基のアルキル化がそれぞれ同時に起こる場合があるが、かくして得られるエステルは、反応系内より容易に分離可能であり、また例えば前記反応式-2に示す方法により得られる一般式(2a)の化合物の加水分解反応と同様の加水分解反応によって、カルボン酸に誘導することができる。

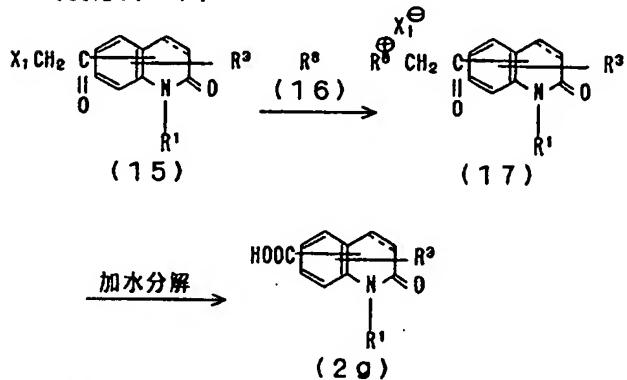
また、一般式(2f)の化合物を一般式(2e)の化合物に誘導する反応は、適当な溶媒中、接触還元触媒の存在下に実施できる。ここで溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸等及び之等の混合溶媒を、また接触還元触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム-黒等の通常の接触還元触媒をそれぞれ使用できる。反応は、通常約0~100℃付近の温度及び水素圧約1~10気圧の圧力条件下に、約0.5~3時間程度

を要して実施できる。

上記一般式(2f)の化合物を一般式(2e)の化合物に導く反応は、また例えば塩化アルミニウム、三臭化ポロン、三弗化ポロン等のルイス酸を用いて、臭化水素酸、塩酸等の酸と水、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又は之等の混合物中で、室温付近~約150℃、好ましくは室温~約120℃の温度下に、約1~20時間反応させることによっても実施できる。

尚、上記還元反応において、R⁶が低級アルキル基を示す一般式(2f)の化合物を用いる場合は、該化合物のCOOR⁶基もCOOH基に変換されることがあるが、このものは容易に分離可能である。

〈反応式-7〉



(式中R¹、R³、X₁及びカルボスチリル骨格の3、4-位結合は前記に同じ。R⁶は芳香族アミンを示す。)

一般式(15)の化合物と一般式(16)の化合物(芳香族アミン)との反応は、適当な溶媒中で又は無溶媒で実施される。溶媒としては、反応に悪影響を与えない不活性のものがいずれも使用でき、その例としては、例えばクロロホルム、塩化メチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハ

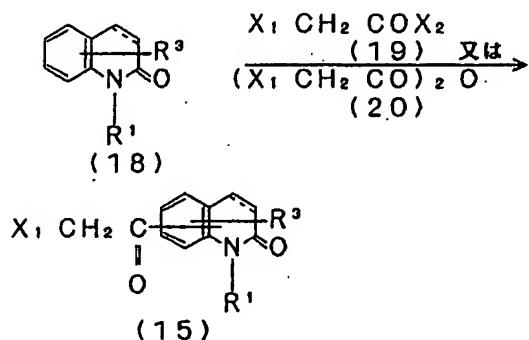
ロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル等を例示できる。芳香族アミン(16)としては、例えばピリジン、キノリン等を用いることができる。之等芳香族アミンの使用量は、一般式(15)の化合物に対して通常少なくとも等モル量程度、好ましくは大過剰量するのが適当である。反応は、一般に約50~200℃程度、好ましくは約70~150℃程度の温度条件下に、約1~10時間を要して行なわれる。

上記反応により得られる一般式(17)の化合物の加水分解反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基性化合物の存在下に、水中

で、室温～約150℃程度の温度下に約1～10時間程度を要して行ない得、この加水分解反応により、所望の一般式(29)の化合物を製造できる。

尚、上記反応式-7に示す方法において、原料として利用される一般式(15)の化合物は、例えば下記反応式-8に示す方法により、製造することができる。

〈反応式-8〉

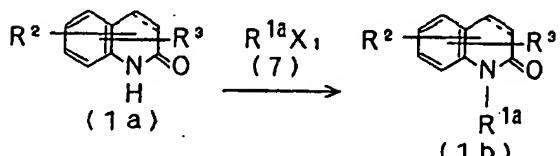


(式中R¹、R³、X¹、X₂及びカルボスチリ

の化合物の使用量は、一般式(18)の化合物に對して通常少なくと等モル量、好ましくは等モル～約4倍モル量程度とされるのがよい。反応は、通常室温～約120℃程度、好ましくは室温～約70℃の温度下に実施され、用いられる原料化合物、触媒(ルイス酸)、反応温度等に応じて、約30分～24時間程度で終了する。

本発明のカルボスチリル誘導体及びその塩は、また下記反応式-9及び-10に示す方法によつても製造することができる。

〈反応式-9〉



(式中R²、R³、R¹a、X¹及びカルボスチリル骨格の3、4-位結合は前記に同じ。)

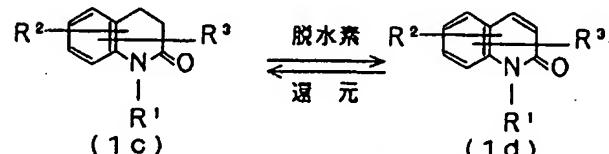
上記反応式-9に示す方法に従う一般式(1a)

ル骨格の3、4-位結合は前記に同じ。)

一般式(18)の化合物と、一般式(19)の化合物又は一般式(20)の化合物との反応は、一般にフリーデルクラフツ反応と呼ばれるものであり、適当な溶媒中、ルイス酸の存在下に行ない得る。溶媒としては、この種反応に通常用いられる各種のものをいずれも使用できる。その例としては、例えば二硫化炭素、ニトロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等を例示できる。ルイス酸としても通常用いられるものがすべて使用できる。その例としては、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、濃硫酸等を例示できる。かかるルイス酸の使用量は適宜決定でき、通常は一般式(18)の化合物に対して約2～6倍モル量、好ましくは約3～4倍モル量程度とするのが好適である。一般式(19)の化合物又は一般式(20)

の化合物と一般式(7)の化合物との反応は、前記反応式-4に示した一般式(6)の化合物と一般式(7)の化合物との反応と同様にして実施することができる。

〈反応式-10〉



(式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。)

上記反応式-10に示す方法に従う一般式

(1c)の化合物の脱水素反応は、適当な溶媒中、酸化剤を使用して行なわれる。用いられる酸化剤としては、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン、クロラニル(2,3,5,6-テトラクロロベンゾキノン)等のベンゾキノン類、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤、二酸化セ

レン、バラジウム-炭素、バラジウム黒、酸化バラジウム、ラネーニツケル等の水素化触媒等を挙げることができる。ハロゲン化剤の使用量としては、特に限定されず広い範囲内から適宜選択すればよいが、通常一般式(1c)の化合物に対して等モル～5倍モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル程度とするのがよい。また水素化触媒を用いる場合には、通常の触媒量とするのがよい。溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、メトキシエタノール、ジメトキシメタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等のアルコール類、酢酸等の極性プロトン溶媒類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒類等を例示でき

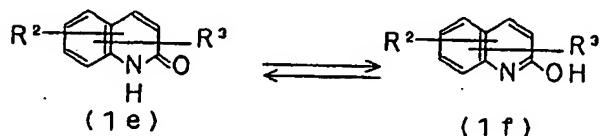
る。反応は、通常室温～300℃程度、好ましくは室温～200℃程度にて行なわれ、一般に1～40時間程度で完結する。

また、一般式(1d)の化合物の還元反応は、通常の接触還元条件下に実施することができる。ここで用いられる触媒としては、例えばバラジウム、バラジウム-炭素、プラチナ、ラネーニツケル等の金属触媒を例示でき、かかる金属触媒は通常の触媒量で用いられるのがよい。また溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸、酢酸エチル等を使用することができる。上記接触還元反応は、常圧下及び加圧下のいずれでも行ない得るが、通常常圧～20kg/cm²程度、好ましくは常圧～10kg/cm²程度にて行なうのがよい。反応温度としては、通常約0～150℃程度、好ましくは室温～100℃程度を採用するのが望ましい。

上記各反応式に示す方法により本発明の一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体を製造することができる。

また、一般式(1)で表わされる本発明化合物のうち、R¹が水素原子であり且つカルボスチリル骨格の3、4-位結合が二重結合である化合物は、下記反応式-11に示すように、ラクタム-ラクチム型の互変異性をとり得る。

〈反応式-11〉



(式中R²及びR³は前記に同じ。)

更に、一般式(1)で表わされる本発明化合物は、その有するR³基の種類に応じて、以下に示す各種方法によっても製造することができる。

一般式(1)の化合物中、R³が水酸基である

化合物は、前記反応式-6に示す一般式(2e)の化合物と一般式(12)の化合物との反応と同様の反応によって、R³が低級アルコキシ基である化合物に導くことができる。

一般式(1)の化合物中、R³が低級アルコキシ基である化合物は、前記反応式-6に示す一般式(2f)の化合物を一般式(2e)の化合物に導く還元反応と同様の反応によって、R³が水酸基である化合物に導くことができる。

一般式(1)の化合物中、R³がアミノ基である化合物は、これに適当なアシル化剤を反応させることによって、R³が低級アルカノイルアミノ基である化合物に導くことができる。

このアシル化反応において、アシル化剤としては、例えば酢酸等の低級アルカン酸、無水酢酸等の低級アルカン酸無水物、アセチルクロライド等の低級アルカン酸ハロゲン化物等を用いることができる。アシル化剤として低級アルカン酸無水物

又は低級アルカン酸ハロゲン化物を使用する場合、上記アシル化反応は塩基性化合物の存在下に実施される。塩基性化合物としては、例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属及び之等アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩或はビリジン、ビペリジン等の芳香族アミン化合物等を使用できる。反応は無溶媒下又は溶媒中のいずれでも進行するが、通常適当な溶媒中で実施するのが望ましい。溶媒としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水等を使用できる。アシル化剤は、原料化合物に対してほぼ等モル～大過剰量の範囲で用いられるが、一般には約5～10倍モル量用いるのがよい。また反応は約0～150℃程度で進行するが、一般には約0～80℃程度で行なうのがよい。また、アシル化剤として低級アルカン酸無水物又は低級ア

ルカン酸を使用する場合、反応系内に脱水剤として硫酸、塩酸等の鉛酸やロートルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸等のスルホン酸類を添加し、好ましくは約50～120℃程度に反応温度を維持することにより、上記アシル化反応が有利に進行する。

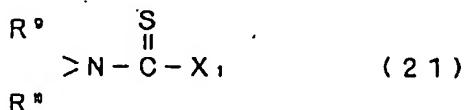
一般式(1)の化合物中、R³が低級アルキルアミノ基である化合物は、前記反応式-2の項で詳述したエステルの加水分解反応と同様の加水分解反応によって、R³がアミノ基である化合物に導くことができる。

一般式(1)の化合物中、R³がアミノ基である化合物は、また、該R³がニトロ基である化合物を還元反応させることにより、容易に製造することができる。

この還元反応は、芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に還元する通常の方法に従って行ない得る。より具体的には、亜硝酸ソーダ、亜硫酸ガス等の

還元剤を用いる方法、パラジウム-炭素等の還元触媒を用いる接触還元方法等の常法に従うことができる。

一般式(1)の化合物中、R³が低級アルキルチオ基である化合物は、同R³が水酸基である一般式(1)の化合物に、一般式



(式中R⁹及びR⁸は低級アルキル基を示す。

X₁は前記と同じ。)

で表わされる化合物を反応させ、次いで得られる中間体を、無溶媒で、通常約150～250℃程度、好ましくは約200～250℃程度に加熱することにより、収得することができる。

尚、この方法は、これを前記反応式-6に示す一般式(2e)の化合物に適用することによって、同様にして、一般式(2e)の化合物の水酸基を

低級アルキルチオ基に変換することもできる。

之等の方法において、原料化合物と上記一般式(21)の化合物との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に実施できる。ここで用いられる溶媒及び塩基性化合物としては、前記反応式-5の一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との反応で例示したものをいずれも使用できる。一般式(21)の化合物の使用量は、原料化合物に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～約2倍モル量とするのが適当である。反応は通常約0～100℃程度、好ましくは約0～70℃付近の温度下に、約1～7時間程度を要して実施される。

本発明の一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体のうち、塩基性基を有する化合物は、これに適当な酸を作用させることにより容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化

水素酸等の無機酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。

また、本発明の一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体のうち、酸性基を有する化合物は、これに適当な塩基性化合物を作用させることにより容易に医薬的に許容される塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

かくして得られる各々の工程での目的化合物及び本発明化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレバラティフ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚、本発明は、光学異性体及び立体異性体も当

然に包含するものである。

本発明化合物及びその塩は、通常一般的な医薬剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調整される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、単シロツブ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラツク、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルビロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナド

リウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガ

ント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物又はその塩を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。注射剤として調整される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブド

ウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてよい。

上記医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物又はその塩の量としては、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%、好ましくは1~30重量%とするのがよい。

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与さ

れる。

上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物又はその塩の量が1日当たり体重1kg当たり約0.01~10mg程度とするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を0.1~200mg含有せしめるのがよい。

実施例

以下に参考例、実施例、薬理試験結果及び製剤例を挙げる。

参考例1

2-(1-ビロリジニル)-N-(2-ホルミル-4-エトキシカルボニルフェニル)アセタミド5gの無水エタノール200ml溶液に、ナトリウム420mg及び無水エタノール20mlより調整したナトリウムエトキシドを加えた。1時間加熱還流後、エタノールを留去し、得られた残渣に水

を加え、クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、700mgの6-エトキシカルボニル-3-(1-ビロリジニル)カルボスチリルを得た。

NMR(CDCl₃) δ:

1.41(3H, t, J=7.12Hz)
1.98(4H, m)、3.62(4H, m)
4.4(2H, q, J=7.12Hz)
6.53(1H, s)
7.09(1H, d, J=8.42Hz)
7.85(1H, dd, J=8.42Hz)
8.11(1H, d)、9.7(1H, brs)

参考例2

6-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル20gのクロロホルム350ml溶液に、鉄粉500mgを加え、これに氷冷攪拌下に、

臭素5.2mlのクロロホルム50ml溶液を徐々に滴下した。その後、室温に戻し、終夜攪拌した。クロロホルムを減圧下に留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、2.6gの8-プロモ-6-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

NMR(CDCl₃) δ:

1.35(3H, t, J=7.1Hz)
2.64-2.71(2H, m)
3.02-3.69(2H, m)
4.36(2H, q, J=7.1Hz)
7.92(1H, d, J=1.8Hz)
8.10(1H, brs)
8.11(1H, d, J=1.8Hz)

参考例3

水酸化ナトリウム1.3gを水20ml及びメタノール20mlに溶解し、これに8-プロモ-6-

エトキシカルボニル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル2.0gを加え、50~60℃にて30分間加熱攪拌した。その後、溶媒を留去し、得られた残渣を水に溶解し、濃塩酸にて酸性とした。析出する結晶を沪取し、水洗後、クロロホルム-メタノールより再結晶して、1.1gの8-プロモ-6-カルボキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 46-2. 70 (2H, m)
2. 85-3. 20 (2H, m)
7. 88 (1H, d, J=1. 5Hz)
7. 91 (1H, d, J=1. 5Hz)
9. 40 (1H, brs)

上記参考例3と同様にして、適当な出発原料を用いて、下記各化合物を得た。

○6-カルボキシ-3-(1-ピロリジニル)カルボスチリル

12. 1 (1H, brs)

○6-カルボキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)カルボスチリル

NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 95 (4H, brs)
3. 31 (4H, brs)
4. 25 (2H, s)
7. 45 (1H, d, J=8. 6Hz)
8. 10 (1H, dd, J=8. 6Hz,
1. 8Hz)

8. 28 (1H, d, J=1. 8Hz)

8. 40 (1H, s)

12. 48 (1H, brs)

○1-(2-フェニル)-6-カルボキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

NMR (DMSO-d₆) δ :

4. 65-4. 72 (2H, m)
4. 66-5. 01 (4H, m)

NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 63 (4H, m), 3. 46 (4H, m)
6. 647 (1H, s)
7. 16 (1H, d, J=8. 6Hz)
7. 72 (1H, d, J=8. 6Hz)
8. 00 (1H, s)
11. 60 (1H, brs)

○6-カルボキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボスチリル

NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 29 (3H, s)
2. 57 (4H, brs)
3. 23 (4H, brs)
7. 25 (1H, s)
7. 30 (1H, d, J=8. 6Hz)
7. 85 (1H, dd, J=8. 6Hz,
1. 7Hz)
8. 18 (1H, d, J=1. 7Hz)

4. 22 (2H, t, J=7. 4Hz)

7. 10 (1H, d, J=8. 6Hz)

7. 26 (5H, m)

7. 94 (1H, d, J=1. 8Hz)

8. 03 (1H, dd, J=1. 8Hz,
8. 6Hz)

○1-イソプロピル-6-カルボキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

NMR (CDCl₃) δ :

1. 55 (6H, d, J=7. 0Hz)
2. 58-2. 65 (2H, m)
2. 88-2. 93 (2H, m)
4. 72 (1H, septet, J=7. 0Hz)

7. 20 (1H, d, J=8. 6Hz)

7. 92 (1H, s)

8. 00 (1H, d, J=8. 6Hz)

○1-ベンジル-6-カルボキシカルボスチリル

NMR (DMSO-d₆-CDCl₃) δ :

5.57 (2H, s)
 6.82 (1H, d, J = 9.5 Hz)
 7.22-7.35 (6H, m)
 7.80 (1H, d, J = 9.5 Hz)
 8.07 (1H, d, J = 9 Hz)
 8.29 (1H, s)
 ○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-エトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 154~158°C
 性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)
 ○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-エトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 140~141.5°C
 性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)
 ○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-エトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 155~156.5°C
 性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

○ 6-カルボキシ-7-エトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 246~249°C (分解)
 性状 白色粉末状 (メタノール-水より再結晶)
 ○ 6-カルボキシ-7-エトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 242~246°C (分解)
 性状 無色鱗片状晶 (酢酸エチル-メタノールより再結晶)
 ○ 6-カルボキシ-7-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 300°C以上 (分解)
 性状 淡黄色粉末状 (ジメチルホルムアミド-メタノールより再結晶)
 ○ 6-カルボキシ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 310°C以上 (分解)
 性状 淡黄色粉末状 (ジメチルホルムアミド-水

より再結晶)

○ 6-カルボキシ-7-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 202.5~206.5°C
 性状 無色ブリズム状晶 (メタノールより再結晶)
 ○ 6-カルボキシ-7-メチルチオ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 融点 300~307°C (分解)
 性状 淡黄色針状晶 (ジメチルホルムアミド-メタノールより再結晶)

参考例4

2-(4-メチル-1-ビペラジニル)-N-(2-ホルミル-4-エトキシカルボニルフェニル)アセタミド 5.47g を tert-ブタノール 100mL 中に溶解し、これにカリウム tert-ブトキシド 2.1g を加え、70°C にて 1 時間加熱攪拌した。次に tert-ブタノールを減圧留去し、得られた残渣に水を加え、クロロホルム抽出した。

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、クロロホルムを留去した。ジエチルエーテルにて結晶化させて、3.0g の 6-エトキシカルボニル-3-(4-メチル-1-ビペラジニル)カルボスチリルを得た。

NMR (CDCl₃) δ:

- 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz)
- 2.40 (3H, s), 2.70 (4H, m)
- 3.35 (4H, m)
- 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz)
- 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz)
- 8.01 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.5 Hz)
- 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz)
- 11.07 (1H, br s)

上記参考例4と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○ 6-エトキシカルボニル-3-(1-ビロリジ

ニルメチル)カルボスチリル

NMR (CDCl₃) δ:

- 1. 4243 (3H, t, J = 7. 12 Hz)
- 1. 67 (4H, m)、2. 71 (4H, m)
- 3. 75 (2H, s)
- 4. 41 (2H, q, J = 7. 12 Hz)
- 7. 38 (1H, d, J = 8. 55 Hz)
- 7. 98 (1H, s)
- 8. 13 (1H, dd, J = 1. 84 Hz, 8. 55 Hz)
- 8. 32 (1H, d, J = 1. 84 Hz)
- 11. 60 (1H, brs)

参考例5

6-エトキシカルボニル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル5g、水酸化カリウム4. 5g及びβ-プロモエチルベンゼンのジメチルスルホキシド50mL溶液を、室温にて8時間搅拌した。その後、反応混合物を水中に注ぎ込み、酢酸エチルに

て抽出し、水及び饱和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。酢酸エチルを留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン)にて精製して、6. 0gの1-(2-フェネチル)-6-エトキシカルボニル-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

NMR (CDCl₃) δ:

- 1. 40 (3H, t, J = 7. 1 Hz)
- 2. 61-2. 65 (2H, m)
- 2. 65-2. 98 (4H, m)
- 4. 20 (2H, t, J = 8. 0 Hz)
- 4. 38 (2H, q, J = 7. 1 Hz)
- 7. 06 (1H, d, J = 8. 6 Hz)
- 7. 21-7. 34 (5H, m)
- 7. 66 (1H, d, J = 2. 0 Hz)
- 7. 95 (1H, dd, J = 8. 6 Hz, 2. 0 Hz)

上記参考例5と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○1-イソフロビル-6-エトキシカルボニル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

NMR (CDCl₃) δ:

- 1. 39 (3H, t, J = 7. 1 Hz)
- 1. 53 (6H, d, J = 7. 0 Hz)
- 2. 54-2. 62 (2H, m)
- 2. 84-2. 91 (2H, m)
- 4. 37 (2H, q, J = 7. 1 Hz)
- 4. 70 (1H, septet, J = 7. 0 Hz)
- 7. 16 (1H, d, J = 8. 5 Hz)
- 7. 65 (1H, d, J = 2. 1 Hz)
- 7. 81 (1H, dd, J = 2. 1 Hz, 8. 5 Hz)

○1-ベンジル-6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

融点 212~216°C (分解)

性状 無色針状晶(メタノール-エタノールより再結晶)

○1-メチル-6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

融点 154. 5~156. 5°C

性状 無色針状晶(メタノールより再結晶)

○6-カルボキシ-7-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

融点 202. 5~206. 5°C

性状 無色ブリズム状晶(メタノールより再結晶)

参考例6

5-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル15gのジメチルホルムアミド150mL溶液に炭酸カリウム19gを加え、氷冷下、これに臭化アリル12mLのジメチルホルムアミド20mL溶液を滴下した。滴下終了後、室温にて一晩搅拌し、反応混合物を氷水1L中に注ぎ込み、析出した結晶を沪取し、水洗後、メタノールより再結晶して、

12. 9 g の 5-アリルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 140~148°C

性状 淡黄色板状晶

参考例 7

5-アリルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル 17 g のジメチルホルムアミド 70 mL 溶液を、窒素気流下、5時間加熱還流させ、放冷後、反応混合物を氷冷し、濃塩酸 50 mL 及び水 10 mL の希塩酸中に注ぎ込み、析出した結晶を沪取し、水洗後、メタノールより再結晶して、11. 1 g の 5-ヒドロキシ-6-アリル-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 108~116°C (分解)

性状 無色針状晶

参考例 8

5-ヒドロキシ-6-アリル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル 4. 1 g のジメチルホルムアミ

融点 154~158°C

性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

参考例 9

5-メトキシ-6-アリル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル 3. 3 g のジメチルスルホキシド 30 mL 溶液に、室温下、カリウム tert-ブトキシド 2. 6 g を加え、50°C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、塩酸酸性とした後、析出晶を沪取し、水洗後、メタノールより再結晶して、2. 8 g の 5-メトキシ-6-(1-アプロベニル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 199~207°C

性状 無色鱗片状晶

上記参考例 9 と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○ 5-ヒドロカルボスチリル-6-(1-アプロベニル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

ド 40 mL 溶液に、炭酸カリウム 5. 5 g を加え、次いで氷冷下にヨウ化メチル 2. 5 mL を滴下し、滴下終了後、同温度にて 30 分間攪拌し、更に室温にて 2. 5 時間攪拌した。反応混合物を氷水 50 mL 中に注ぎ込み、析出した結晶を沪取した。これを水洗後、メタノール-水より再結晶して、3. 6 g の 5-メトキシ-6-アリル-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 170~172°C

性状 無色針状晶

上記参考例 8 と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○ 5-ヒドロカルボスチリル-6-(1-アプロベニル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

融点 131~132°C

性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

融点 155~159°C

性状 淡黄色鱗片状晶 (メタノールより再結晶)

参考例 10

5-メトキシ-6-(1-アプロベニル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル 1. 0 g のアセトン 200 mL 混液に炭酸水素ナトリウム 0. 8 g を加え、次いで氷冷下に過マンガン酸カリウム 4. 1 g を加え、同温度にて 1 時間攪拌し、更に室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に少量のメタノールを加え、過剰の過マンガン酸カリウムを分解後、減圧下に約半量に濃縮し、不溶物を沪取し、これを 5% 炭酸ナトリウム水溶液 200 mL 中に入れ、1 時間攪拌した。不溶物をセライトにて沪去後、沪液を濃塩酸にて酸性とし、析出した結晶を沪取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 7.0: 10: 1~50: 10: 1) にて精製後、ジメチルホルムアミド-水より再結晶して、

0.17gの5-メトキシ-6-カルボキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 263~265°C (分解)

性状 無色針状晶

上記参考例10と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○ 5-*n*-プロポキシ-6-カルボキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 258~263°C (分解)

性状 無色針状晶 (メタノールより再結晶)

参考例11

6-クロロアセチル-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 4.3.4g及びビリジン350mgを80~90°Cにて1時間加熱搅拌した。冷却後、析出した結晶を沪取し、エタノールにて洗浄した。得られた6-ビリジニウムアセチル-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル・クロリドを水酸化ナトリウム40gの水

500ml溶液中に入れ、80~90°Cにて1時間加熱搅拌した。冷却後、濃塩酸にて酸性とし、析出晶を沪取し、水洗後、乾燥して、30.4gの6-カルボキシ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

性状 茶色粉末状

参考例12

前記参考例8と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の各化合物を得た。

○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-エトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 140~141.5°C

性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

○ 1-ベンジル-6-カルボキシ-7-*n*-プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 155~156.5°C

性状 無色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

○ 6-メトキシカルボニル-7-エトキシ-3,

4-ジヒドロカルボスチリル

融点 191.5~193.0°C

性状 淡黄色針状晶 (メタノール-水より再結晶)

○ 6-メトキシカルボニル-7-*n*-プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 166.5~168.0°C

性状 無色針状晶 (酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶)

○ 6-カルボキシ-7-エトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 246~249°C (分解)

性状 白色粉末状 (メタノール-水より再結晶)

○ 6-カルボキシ-7-*n*-プロポキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 242~246°C (分解)

性状 無色鱗片状晶 (酢酸エチル-メタノールより再結晶)

参考例13

塩化アルミニウム6.6gのジクロロメタン20ml懸濁液に、氷冷下、2-クロロアセチルクロリド2mlのジクロロメタン5ml溶液を滴下した。室温にて40分間搅拌し、次いで65°Cにて20分間搅拌後、再び氷冷し、7-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.0gを加え、室温にて2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、析出した結晶を沪取し、水洗後、ジメチルホルムアミド-メタノールより再結晶して、2.2gの6-(α -クロロアセチル)-7-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 201~203°C

性状 無色針状晶

上記参考例13と同様にして、適当な出発原料を用いて、以下の化合物を得た。

○ 6-(α -クロロアセチル)-7-クロロ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

融点 207~214°C (分解)

性状 淡茶色針状晶（ジメチルホルムアミド-メタノールより再結晶）

参考例 14

6-メトキシカルボニル-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル14gのジメチルホルムアミド200ml懸濁液に、氷冷下に水素化ナトリウム2.8gを加え、室温で20分間攪拌し、次いで40℃にて20分間攪拌した。次に再度氷冷後、ジメチルチオカルバモイルクロリド11.7gを加え、同温度で1時間、更に室温で2時間各々攪拌した。その後、更にジメチルチオカルバモイルクロリド4gを加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、析出した結晶を沪取し、水洗後、粗結晶を約10%水酸化ナトリウム水溶液600mlに加え、室温にて20分間攪拌後、再度沪取し、充分に水洗後、メタノール-クロロホルムにて再結晶して、9.6gの6-メトキシカルボニル-7-ジメチルチオ

カルバモイルオキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 219~220℃

性状 無色針状晶

参考例 15

6-メトキシカルボニル-7-ジメチルチオカルバモイルオキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル9.6gを、窒素雰囲気下に、220~230℃にて2時間加熱した。放冷後、反応混合物にメタノールを加え、塊状物を溶解後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：メタノール：ジクロロメタン=1:100）にて精製後、メタノール-クロロホルムより再結晶して、0.5gの6-メトキシカルボニル-7-メチルチオ-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 212~216℃

性状 微黄色針状晶。

実施例 1

メタンスルホン酸20g及び五酸化リン2gの溶液中に、8-ブロモ-6-カルボキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.1g及び3,4-ジアミノピリジン0.49gを加えた。室温にて2時間攪拌後、50~60℃にて1時間、次いで100℃にて2時間それぞれ加熱攪拌した。その後、反応混合物を水中に注ぎ込み、50%水酸化ナトリウム水溶液にて弱アルカリ性とし、析出した結晶を沪取し、水洗し、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール=10:1）にて精製後、エタノール-濃塩酸にて塩酸塩とした。次いでエタノール-水より再結晶して、0.8gの8-ブロモ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)-ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物を得た。

融点 300℃以上

性状 白色粉末状

NMR (DMSO-d₆) δ:

2.51-2.65 (2H, m)
3.00-3.20 (2H, m)
8.08 (1H, d, J=6.48Hz)
8.16 (1H, s)、8.38 (1H, s)
8.52 (1H, d, J=6.48Hz)
9.34 (1H, s)、9.56 (1H, s)

実施例 2

7-メトキシ-6-カルボキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.3g及び3,4-ジアミノピリジン0.16gを、五酸化リン-メタンスルホン酸(1:10)混合物7g中に加え、100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、10%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により弱アルカリ性とし、析出した結晶を沪取し、水洗及び乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

出液：メタノール：クロロホルム=1:20~1:15)にて精製後、エタノール-濃塩酸にて塩酸塩とし、水-エタノールより再結晶して、0.29gの7-メトキシ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)-ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物を得た。

融点 240~263°C (分解)

性状 白色粉末状

NMR (DMSO-d₆) δ :

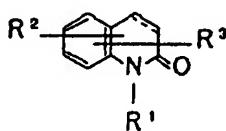
2.47~2.57 (2H, m)
2.89~2.99 (2H, m)
4.02 (3H, s)、6.79 (1H, s)
8.11 (1H, d, J=6.0Hz)
8.17 (1H, s)
8.51 (1H, d, J=6.0Hz)
9.25 (1H, s)
10.40 (1H, s)

実施例3~41

実施例1及び実施例2と同様にして、適当な出発原料を用いて、下記第1表に示す各化合物を得た。

また、得られた各化合物の形態、結晶形及び融点(及び場合によりNMR分析結果)を第2表に示す。

第1表



実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
3	H	6	H	一重
4	H	3	H	二重
5	CH ₃	6	H	一重
6	H	6	8-Cl ₂	一重
7	H	6	H	一重

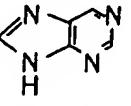
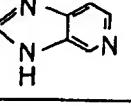
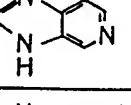
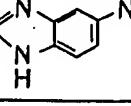
実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
8	C ₂ H ₅	6	H	一重
9	CH(CH ₃) ₂	6	H	一重
10	CH ₂ CH-CH ₂	6	H	一重
11	-CH ₂ -	6	H	一重
12	-(CH ₂) ₂ -	6	H	一重
13	-CH ₂ -	6	H	二重

実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
14	H		3-N ₂ C ₅ H ₁₁	二重
15	H		3-N ₂ C ₅ H ₁₁ -CH ₃	二重
16	H		3-CH ₂ N ₂ C ₅ H ₁₁	二重
17	H		8-NO ₂	一重
18	H		8-NH ₂	一重
19	H		8-NHC(=O)-CH ₃	一重

実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
20	H		8-OCH ₃	一重
21	H		5-OCH ₃	一重
22	H		5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	一重
23	H		7-OC ₂ H ₅	一重
24	H		7-O(CH ₂) ₂ CH ₃	一重
25	H		7-OH	一重

実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
26	H		7-C ₂	一重
27	H		7-CH ₃	一重
28	H		3-CH ₃	一重
29	H		4-CH ₃	一重
30	H		8-CH ₃	一重
31	H		H	一重

実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
32	H		H	一重
33	H		H	一重
34	H		H	一重
35	H		H	一重
36	H		H	一重
37	H		H	一重

実施例	R ¹	R ²	R ³	3,4-位結合
38	H		H	一重
39	H		7-OCH ₃	一重
40	H		7-SCH ₃	一重
41	H		H	一重

第2表

実施例	形態	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(℃) (NMR [*])
3	HC ₂ · 1/2 H ₂ O	黄色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 1)
4	1/2 (COOH) ₂ · H ₂ O	黄色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 2)
5	(COOH) ₂	白色粉末状 (エタノール)	147-148
6	3/4 H ₂ O	淡黄色粉末状 (ジメチルホルムアミド)	320以上 (* 3)
7	1/2 H ₂ SO ₄ · 3/2 H ₂ O	無色ブリズム状 (エタノール-水)	300以上 (* 4)
8	HC ₂	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 5)
9	(COOH) ₂	無色ブリズム状 (エタノール-水)	248-250 (分解)
10	遊離	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 6)
11	遊離	無色粉末状 (エタノール-水)	298-300 (分解)
12	HC ₂ · 2H ₂ O	白色粉末状 (エタノール-水)	274-282 (分解)

実施例	形態	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(℃) (NMR [*])
13	遊離	無色ブリズム状 (エタノール-水)	300以上 (* 7)
14	遊離	茶色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 8)
15	3 HC ₂ · 3 H ₂ O	黄色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 9)
16	2 HC ₂ · 5/2 H ₂ O	白色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 10)
17	遊離	黄色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 11)
18	遊離	黄色ブリズム状 (エタノール-水)	300以上 (* 12)
19	遊離	黄色ブリズム状 (エタノール-水)	284-286 (分解)
20	遊離	無色針状 (エタノール-水)	262-269 (分解)
21	HC ₂ · H ₂ O	無色針状 (エタノール-水)	250以上 (分解) (* 13)
22	HC ₂ · 1/2 H ₂ O	白色粉末状 (エタノール-水)	270以上 (分解) (* 14)

実施例	形態	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(℃) (NMR [*])
23	HC ₂ · H ₂ O	淡黄色粉末状 (エタノール-水)	280-290 (分解) (* 15)
24	HC ₂ · 3/2 H ₂ O	無色針状 (エタノール-水)	280-288 (分解) (* 16)
25	HC ₂	微黄色粉末状 (水)	290以上 (分解) (* 17)
26	HC ₂ · H ₂ O	白色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 18)
27	HC ₂ · 2/3 H ₂ O	無色針状 (エタノール-水)	320以上 (* 19)
28	HC ₂ · H ₂ O	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 20)
29	HC ₂ · H ₂ O	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 21)
30	HC ₂ · 1/2 H ₂ O	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 22)
31	HC ₂ · 3/2 H ₂ O	無色粉末状 (エタノール-水)	300以上 (* 23)
32	HC ₂ · 2 H ₂ O	無色針状 (エタノール-水)	300以上 (* 24)

実施例	形 態	結 晶 形 (再結晶溶媒)	融 点 (°C) (NMR [*])
33	$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	無色プリズム状 (エタノール-水)	300以上 ([*] 25)
34	遊 离	無色プリズム状 (ジメチルホルムアミド-水)	177-182 (分 解)
35	H_2O	淡黄色粉末状 (ジメチルホルムアミド-水)	148-163 (分 解) ([*] 26)
36	H_2O	淡黄色粉末状 (ジメチルホルムアミド-水)	165以上 (分 解) ([*] 27)
37	H_2O	無色プリズム状 (ジメチルホルムアミド-水)	199-200 (分 解)
38	$\text{HCl} \cdot \frac{3}{2}\text{H}_2\text{O}$	無色プリズム状 (エタノール-水)	300以上 ([*] 28)
39	$\text{HCl} \cdot \frac{4}{3}\text{H}_2\text{O}$	淡黄色針状 (エタノール-水)	230-250 (分 解) ([*] 29)
40	$\text{HCl} \cdot \frac{3}{2}\text{H}_2\text{O}$	淡黄色針状 (エタノール-水)	320以上 ([*] 30)
41	HCl		([*] 31)

(* 1) NMR (DMSO- d_6) δ :

2. 40-2. 80 (2H, m)
2. 85-3. 20 (2H, m)
7. 08 (1H, d, J=9Hz)
7. 48 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz)
8. 10-8. 40 (3H, m)
8. 48 (1H, d, J=5Hz)
10. 50 (1H, brs)

(* 2) NMR (DMSO- d_6) δ :

7. 20-8. 40 (7H, m)
9. 21 (1H, s)

(* 3) NMR (DMSO- d_6) δ :

2. 43-2. 75 (2H, m)
2. 90-3. 20 (2H, m)
3. 48 (1H, brs)
7. 10-7. 30 (1H, m)
7. 85-8. 40 (4H, m)
9. 49 (1H, brs)

(* 4) NMR (DMSO- d_6) δ :

2. 40-2. 75 (2H, m)
2. 90-3. 20 (2H, m)
7. 06 (1H, d, J=9Hz)
7. 85 (1H, d, J=6Hz)
8. 10 (1H, d, J=9Hz)
8. 20 (1H, s)
8. 45 (1H, d, J=6Hz)
9. 20 (1H, s)
10. 55 (1H, brs)

(* 5) NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ :

1. 20 (3H, t, J=7. 5Hz)
2. 50-2. 80 (2H, m)
2. 80-3. 20 (2H, m)
3. 90 (2H, q, J=7. 5Hz)
7. 32 (1H, d, J=8Hz)
7. 90-8. 30 (3H, m)
8. 50 (1H, m)

9. 10 (1H, brs)

(* 6) NMR (DMSO- d_6) δ :

4. 60 (2H, m)
4. 95-5. 30 (2H, m)
5. 60-6. 20 (1H, m)
7. 28 (1H, d, J=9Hz)
8. 05-8. 35 (3H, m)
8. 60 (1H, d, J=7Hz)
9. 36 (1H, s)

(* 7) NMR (DMSO- d_6) δ :

5. 56 (2H, s)
6. 83 (1H, d, J=9. 4Hz)
7. 18-7. 27 (5H, m)
7. 62 (1H, d, J=8. 9Hz)
8. 08 (1H, d, J=6. 5Hz)
8. 13 (1H, d, J=9. 4Hz)
8. 40 (1H, d, J=8. 9Hz)
8. 52 (1H, d, J=6. 5Hz)

(* 8) NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 75-2. 05 (4H, m)
 2. 40-2. 60 (4H, m)
 6. 69 (1H, s)
 7. 40 (1H, d, J=8. 6Hz)
 8. 10-8. 20 (2H, m)
 8. 45 (1H, s)
 8. 58 (1H, d, J=6. 4Hz)
 9. 39 (1H, s)
 12. 09 (1H, s)

(* 9) NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 82 (3H, s)
 3. 10-3. 80 (6H, m)
 3. 90-4. 10 (2H, m)
 7. 34 (1H, s)
 7. 48 (1H, d, J=8. 5Hz)
 8. 10 (1H, d, J=6. 45Hz)
 8. 30 (1H, d, J=8. 5Hz)

8. 94 (1H, d, J=1. 8Hz)
 9. 43 (1H, s)

(* 12) NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 50-2. 70 (2H, m)
 2. 90-3. 10 (2H, m)
 7. 43 (1H, s), 7. 53 (1H, s)
 8. 00 (1H, d, J=5. 0Hz)
 8. 50 (1H, d, J=5. 0Hz)
 9. 30 (1H, s), 9. 65 (1H, s)

(* 13) NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 50-2. 60 (2H, m)
 2. 99-3. 09 (2H, m)
 3. 78 (3H, s)
 8. 91 (1H, d, J=8. 6Hz)
 8. 12 (1H, d, J=6. 4Hz)
 8. 14 (1H, d, J=8. 6Hz)
 8. 54 (1H, d, J=6. 4Hz)
 9. 33 (1H, s), 10. 55 (1H, s)

8. 56 (1H, d, J=6. 45Hz)
 8. 65 (1H, s), 9. 37 (1H, s)
 11. 14 (1H, brs)
 12. 28 (1H, s)

(* 10) NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 00 (4H, m), 3. 50 (4H, m)
 4. 34 (2H, s)
 7. 60 (1H, d, J=8. 79Hz)
 8. 10 (1H, d, J=6. 45Hz)
 8. 45-8. 65 (3H, m)
 8. 76 (1H, s), 9. 38 (1H, s)
 10. 60 (1H, brs)
 12. 58 (1H, s)

(* 11) NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 60-2. 80 (2H, m)
 3. 10-3. 35 (2H, m)
 8. 14 (1H, d, J=6. 43Hz)
 8. 58 (2H, m)

(* 14) NMR (DMSO-d₆) δ :

0. 87 (3H, t, J=7. 0Hz)
 1. 69 (2H, sext, J=7. 0Hz)
 2. 50-2. 60 (2H, m)
 2. 98-3. 08 (2H, m)
 3. 71 (2H, t, J=7. 0Hz)
 6. 89 (1H, d, J=8. 5Hz)
 7. 97 (1H, d, J=8. 5Hz)
 8. 09 (1H, d, J=6. 5Hz)
 8. 56 (1H, d, J=6. 5Hz)
 9. 40 (1H, brs)
 10. 54 (1H, s)

(* 15) NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 46 (3H, t, J=7. 0Hz)
 2. 48-2. 58 (2H, m)
 2. 89-2. 99 (2H, m)
 4. 35 (2H, q, J=7. 0Hz)
 6. 81 (1H, s)

8. 09 (1H, d, J=6. 4Hz)	2. 82-2. 92 (2H, m)
8. 13 (1H, s)	6. 57 (1H, s)、7. 93 (1H, s)
8. 50 (1H, d, J=6. 4Hz)	8. 00 (1H, d, J=6. 3Hz)
9. 26 (1H, s)	8. 38 (1H, d, J=6. 3Hz)
10. 38 (1H, s)	9. 04 (1H, s)
(* 16) NMR (DMSO-d ₆) δ:	(* 18) NMR (DMSO-d ₆) δ:
0. 95 (3H, t, J=7. 2Hz)	2. 50-2. 60 (2H, m)
1. 90 (2H, sext, J=7. 2Hz)	2. 95-3. 05 (2H, m)
7. 46-7. 56 (2H, m)	7. 14 (1H, s)、7. 91 (1H, s)
2. 89-2. 99 (2H, m)	8. 16 (1H, d, J=6. 4Hz)
4. 24 (2H, t, J=7. 2Hz)	8. 60 (1H, d, J=6. 4Hz)
6. 82 (1H, s)	9. 47 (1H, s)、10. 55 (1H, s)
8. 13 (1H, d, J=6. 4Hz)	(* 19) NMR (DMSO-d ₆) δ:
8. 14 (1H, s)	2. 45-2. 55 (2H, m)
8. 53 (1H, d, J=6. 4Hz)	2. 59 (3H, s)
9. 30 (1H, s)、10. 38 (1H, s)	2. 86-2. 96 (2H, m)
(* 17) NMR (D ₂ O) δ:	6. 86 (1H, s)、7. 79 (1H, s)
2. 45-2. 55 (2H, m)	7. 99 (1H, d, J=6. 2Hz)
7. 47 (1H, d, J=6. 2Hz)	7. 80 (2H, m)
9. 26 (1H, s)、10. 29 (1H, s)	7. 90-8. 20 (1H, m)
(* 20) NMR (トリフルオロ酢酸-d) δ:	8. 40-8. 60 (1H, m)
1. 43 (3H, d, J=8Hz)	9. 15 (1H, s)
2. 90-3. 65 (3H, m)	(* 23) NMR (D ₂ O) δ:
7. 25-7. 55 (2H, m)	6. 30 (1H, d, J=8Hz)
7. 80-9. 30 (4H, m)	6. 45-7. 10 (3H, m)
(* 21) NMR (DMSO-d ₆) δ:	7. 30 (1H, d, J=7Hz)
1. 32 (3H, d, J=7Hz)	7. 88 (1H, s)
2. 20-3. 40 (3H, m)	7. 85 (1H, d, J=7Hz)
7. 12 (1H, d, J=8Hz)	8. 30 (1H, s)
8. 10-8. 33 (3H, m)	(* 24) NMR (DMSO-d ₆) δ:
8. 60 (1H, d, J=7Hz)	2. 45-2. 55 (2H, m)
9. 34 (1H, s)	2. 95-2. 05 (2H, m)
(* 22) NMR (DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ:	7. 45 (1H, d, J=8. 0Hz)
2. 31 (3H, s)	7. 83 (1H, s)
2. 45-2. 80 (2H, m)	7. 90 (1H, dd, J=1. 8Hz,
2. 80-3. 25 (2H, m)	8. 0Hz)

8. 11 (1H, d, J=6. 5Hz)	6. 96 (1H, d, J=8. 2Hz)
8. 56 (1H, d, J=6. 5Hz)	6. 90-7. 00 (1H, brs)
9. 41 (1H, s)、10. 46 (1H, s)	7. 43 (1H, d, J=8. 8Hz)
(* 25) NMR (DMSO-d ₆) δ:	7. 90 (1H, d, J=8. 2Hz)
2. 55-2. 65 (2H, m)	7. 94 (1H, s)、10. 31 (1H, s)
3. 00-3. 10 (2H, m)	12. 58 (1H, brs)
7. 22 (1H, t, J=7. 6Hz)	(* 27) NMR (CDCl ₃) δ:
7. 51 (1H, d, J=7. 6Hz)	2. 60-2. 70 (2H, m)
8. 17 (1H, d, J=6. 4Hz)	2. 98-3. 08 (2H, m)
8. 21 (1H, d, J=7. 6Hz)	3. 93 (6H, s)
8. 62 (1H, d, J=6. 4Hz)	6. 89 (1H, d, J=8. 3Hz)
9. 54 (1H, s)、11. 58 (1H, s)	6. 97 (1H, brs)
(* 26) NMR (DMSO-d ₆) δ:	7. 28 (1H, brs)
2. 46-2. 56 (2H, m)	7. 84 (1H, d, J=8. 3Hz)
2. 93-3. 03 (2H, m)	7. 97 (1H, s)
3. 79 (3H, s)	11. 30 (1H, brs)
6. 80 (1H, dd, J=2. 4Hz, 8. 8Hz)	(* 28) NMR (DMSO-d ₆) δ:
2. 99-3. 05 (2H, m)	2. 50-2. 59 (2H, m)
7. 06 (1H, d, J=8. 2Hz)	7. 05 (1H, s)、7. 90 (1H, s)
8. 10-8. 20 (2H, m)	8. 10 (1H, d, J=6. 4Hz)
9. 0-9. 4 (2H, brs)	8. 56 (1H, d, J=6. 4Hz)
10. 50 (1H, s)	9. 41 (1H, s)、10. 40 (1H, s)
(* 29) NMR (DMSO-d ₆) δ:	(* 31) NMR (DMSO-d ₆) δ:
2. 56-2. 66 (2H, m)	2. 50-2. 60 (2H, m)
2. 90-3. 00 (2H, m)	2. 90-3. 10 (2H, m)
3. 37 (3H, s)、4. 15 (3H, s)	3. 35 (2H, brs)
6. 92 (1H, s)	6. 90-7. 10 (3H, m)
8. 12 (1H, d, J=6. 4Hz)	7. 49 (1H, d, J=8. 8Hz)
8. 22 (1H, s)	7. 95 (1H, d, J=8. 8Hz)
8. 53 (1H, d, J=6. 4Hz)	8. 01 (1H, s)
9. 29 (1H, brs)	10. 52 (1H, brs)
(* 30) NMR (DMSO-d ₆) δ:	実施例 4 2
2. 43 (3H, s)	8-アミノ-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)-ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリルO. 4gを無水酢酸20mL中に加え、濃硫酸1滴を加え、80-90°Cで7時間加
2. 50-2. 60 (2H, m)	
2. 90-3. 00 (2H, m)	

熱搅拌した。その後、反応混合物を水に注ぎ込み、50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH 7~8とし、水を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム-エタノールより抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ジクロロメタン：メタノール=10:1）にて精製後、得られた結晶を5%炭酸カリウム水溶液30mlに加え、室温で2時間搅拌した。沪過し、水洗後、エタノール-濃塩酸にて塩酸塩とし、エタノール-水にて再結晶して、0.2gの8-アセチルアミノ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)-ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

融点 284~286°C (分解)

性状 黄色プリズム状

実施例 4 3

6-(1H-イミダゾ(4,5-c)-ピリジン-2-イル)-7-エトキシ-3,4-ジヒドロ

2.45-2.55 (2H, m)
2.82-2.92 (2H, m)
6.57 (1H, s)、7.93 (1H, s)
8.00 (1H, d, J=6.3Hz)
8.38 (1H, d, J=6.3Hz)
9.04 (1H, s)

製剤例 1

6-(ベンズイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル	5mg
デンブン	132mg
マグネシウムステアレート	18mg
乳糖	45mg
計	200mg

常法により1錠中、上記組成物の錠剤を製造した。

製剤例 2

7-メトキシ-6-(1H-イミ

カルボスチリルO.32gのクロロホルム懸濁液に、-37°C~-40°Cにて三臭化ポロン1.0mlを滴下した。その後、室温にて一晩搅拌後、45°Cにて6時間加熱搅拌した。その後、-40°Cに冷却し、メタノールを滴下し、過剰の三臭化ポロンを分解し、反応混合物を氷水に注ぎ込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした。析出した結晶を遠心分離により取り出し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：水酸化アンモニウム=50:10:1）にて精製した。濃塩酸により塩酸塩とし、水より再結晶して、58mgの6-(1H-イミダゾ(4,5-c)-ピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩を得た。

性状 微黄色粉末状

融点 290°C以上 (分解)

NMR (D₂O) δ:

ダゾ(4,5-c)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル	500mg
ポリエチレングリコール	0.3g
(分子量: 4000)	
塩化ナトリウム	0.9g
ポリオキシエチレンソルビタン	0.4g
モノオレエート	
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1g
メチル-バラベン	0.18g
プロピル-バラベン	0.02g
<u>注射用蒸留水</u>	<u>100ml</u>

上記バラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを搅拌しながら80°Cで上記の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40°Cまで冷却し、本発明化合物、ポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを順次溶解させ、次にその溶液に注射用蒸留水を加

えて最終の容量に調製し、適当なフィルターパーを用いて滅菌沪過することにより滅菌して1回ずつアンプルに分注し、注射剤を調製する。

〈血液灌流抽出乳頭筋標本〉

体重8~13kgの雌雄雑種成犬にペントバルビタール・ナトリウム塩を30mg/kgの割合で静脈内投与し麻酔にかける。ヘパリンのナトリウム塩を1000U/kgの割合で静脈内投与後脱血致死させ、心臓を摘出する。標本は主に乳頭筋及び心空中隔からなり、前中隔動脈に挿入したカニューレより、供血犬から導かれた血液で100mmHgの定圧で灌流される。供血犬は体重18~27kgで予めペントバルビタール・ナトリウム塩30mg/kgを静脈内投与して麻酔し、ヘパリン・ナトリウム塩1000U/kgを静脈内投与しておく。双極電極を用い、開値の1.5倍の電圧(0.5~3V)、5msecの刺激幅、毎分120回の刺激頻度の矩形波で乳頭筋を刺激する。乳頭筋の静止張力

は1.5口で乳頭筋の発生張力は力変位交換器を介して測定する。前中隔動脈の血流量は電磁流量計を用いて測定する。発生張力及び血流量はインク書き記録計により記録した。この方法の詳細は、遠藤と橋本により既に報告されている

(Am. J. Physiol. 218, 1459-1463, 1970)。

供試化合物は、10~30μgの容量で4秒間で動脈内投与した。供試化合物の変力作用は、薬物投与前の発生張力に対する%変化として表わした。冠血流量に対する作用は、投与前からの絶対値の変化(ml/分)として表わした。

以下の各化合物を供試化合物として用いた結果を下記第3表に示す。

〈供試化合物〉

1. 8-アミノ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
2. 6-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1水和物
3. 8-プロモ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物
4. 8-メトキシ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
5. 7-メトキシ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物
6. 6-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1水和物
7. 6-(1H-イミダゾ(4,5-b)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・3/2水和物
8. 7-メチル-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・2/3水和物
9. 1-メチル-7-メトキシ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・4/3水和物
10. 6-(5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
11. 7-ヒドロキシ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩
12. 7-クロロ-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物
13. 4-メチル-6-(1H-イミダゾ(4,5-c)ビリジン-2-イル)-3,4-ジ

ヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物
 14. 8-メチル-6-(1H-イミダ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1/2水和物
 15. 6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・1/2硫酸塩・3/2水和物
 16. 6-(1H-イミダゾ(4, 5-b)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1/2水和物
 17. 1-アリル-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 18. 1-エチル-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩
 19. 5-n-プロポキシ-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3,
 25. 3-メチル-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物
 26. 6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1/2水和物
 20. 1-(2-フェネチル)-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・2水和物
 21. 1-ベンジル-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)カルボスチリル
 22. 8-ニトロ-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 23. 8-アセチルアミノ-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル
 24. 5-メトキシ-6-(1H-イミダゾ(4, 5-c)ビリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・1水和物

第 3 表

供試化合物No.	投与量 (モル)	心室筋の収縮変化 (%)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
1	10n	32. 4	1. 0
2	1μ	27. 1	0. 4
3	30n	20. 2	1. 2
4	100n	17. 8	0. 8
5	300n	23. 1	0. 4
6	1μ	27. 7	0. 4
7	300n	107	0. 9
8	1μ	59. 6	1. 2
9	1μ	44. 2	2. 8
10	1μ	68. 1	2. 9
11	300n	22. 4	1. 0
12	1μ	66. 1	3. 8
13	10n	21. 9	1. 0
14	10n	28. 7	1. 5
15	10n	13. 4	1. 0

供試化合物No.	投与量 (モル)	心室筋の収縮変化 (%)	冠動脈血流量変化 (mL/分)
16	300n	47	0.8
17	1μ	63	1.3
18	1μ	61.2	2.5
19	1μ	34	1.8
20	1μ	22.8	3.3
21	1μ	19.2	1.6
22	100n	26.2	0.5
23	100n	83.6	1.5
24	300n	42	1.7
25	10n	66.7	0.9
26	100n	19	1.0

(以上)

代理人 弁理士 三枝英二

